



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 21 086 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
C 07 D 493/08
C 07 D 405/06
C 07 D 417/06

⑦1 Aktenzeichen: 199 21 086.1
⑦2 Anmeldetag: 30. 4. 1999
⑦3 Offenlegungstag: 2. 11. 2000

DE 199 21 086 A 1

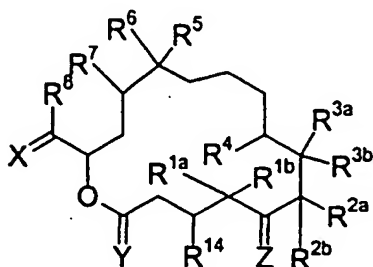
⑦1 Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:
Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Schwede,
Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Skuballa, Werner,
Dr., 13465 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540
Hohen Neuendorf, DE; Hoffmann, Jens, Dr., 16567
Mühlenbeck, DE; Lichtner, Rosemarie, Dr., 10823
Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 6-Alkenyl- und 6-Alkynyl-Epothilon Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten

⑤7 Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 6-Alkenyl- und 6-Alkynyl-Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



I,

worin R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X, Y und Z die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben.

Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute Lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen

(Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen.

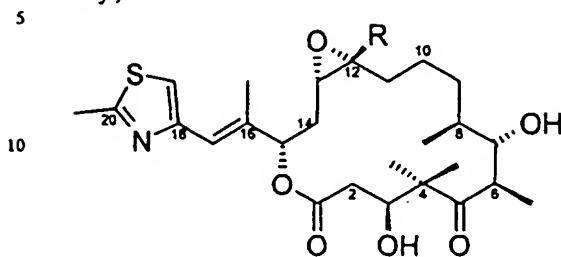
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

BEST AVAILABLE COPY

DE 199 21 086 A 1

Beschreibung

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)

Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH₃)

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumormolinen sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z. B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544, beschrieben.

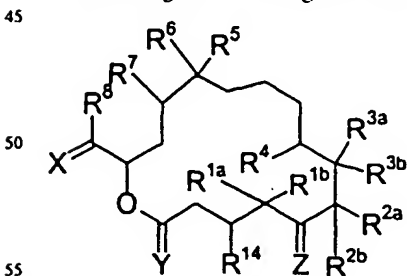
Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170-172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960-7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974-7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin
 60 R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine -(CH₂)-O-(CH₂)-Gruppe,
 R^{2a} Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, -(CH₂)_{pa}-C≡C-(CH₂)_{pa}-R^{26a}, -(CH₂)_{ra}-C≡C-(CH₂)_{pa}-R^{26a},
 R^{2b} -(CH₂)_{rb}-C≡C-(CH₂)_{pb}-R^{26b}, (CH₂)_{rb}-C≡C-(CH₂)_{pb}-R^{26b},
 ra, rb gleich oder verschieden sind und 0 bis 4,
 65 pa, pb gleich oder verschieden sind und 0 bis 3,
 R^{3a} Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
 R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal,
 R^{3b} OPG¹⁴,

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, Hal, OR²⁵, CN,

R²⁵ Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG⁵,

R^{26a}, R^{26b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₁₀-Acyl, oder, falls pa bzw. pb > 0 sind, eine Gruppe OR²⁷, R²⁷ Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG⁶,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, (CH₂)₈-A

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

A für OR²² oder Hal,

R²² für Wasserstoff oder PG⁴ stehen,

R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R⁸ Wasserstoff, Halogen, CN, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$.

wobei

R^{23} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^x,

R^{10} , R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und

R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen, Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome.

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹².

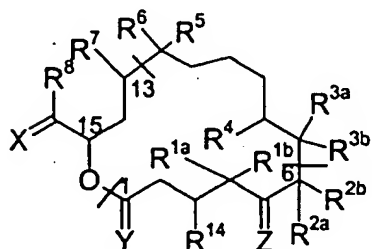
wobei

R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^2 ist,

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

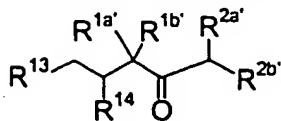
bedeuten.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



1.

A bedeutet ein C₁-C₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



A,

work

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und

$$R^{13}CH_2OR^{13a}, CH_2-Hal, CHO, CO_2R^{13b}, COHal,$$
$$R^{14} \text{ Wasserstoff, } OR^{14a}, \text{ Hal, } OSO_2R^{14b},$$

R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)₆-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,

R^{13b} , R^{14b} Wasserstoff, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_1 - C_{20} -Aralkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)₆-Gruppe,

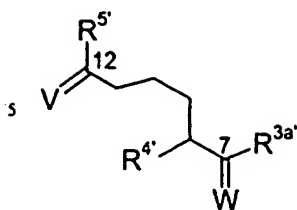
o 2 bis 4.

q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R¹³ ketalisiert, in einen Enoläther überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

B steht für ein C₇-C₁₇-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



10 **B**

worin

$R^{3a'}$, $R^{4'}$ und R^5 die bereits für R^{3a} , R^4 und R^5 genannten Bedeutungen haben, und

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17} , eine C_2 - C_{10} -Alkyl- α,ω -dioxigruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16} ,

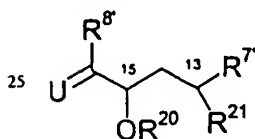
15 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} , eine C_2 - C_{10} -Alkyl- α,ω -dioxigruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18} ,

R^{16} , R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1 ,

R^{17} , R^{19} unabhängig voneinander C_1 - C_{20} -Alkyl,

20 bedeuten.

C steht für ein C_{13} - C_{16} -Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



30 **C**

worin

R^8 die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannte Bedeutung hat und

$R^{7'}$ ein Wasserstoffatom,

R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2 ,

35 R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3 , ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ ($Q = C_1$ - C_{10} -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2 - C_{10} -Alkyl- α,ω -dioxigruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

40 wobei

R^{23} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3 ,

R^{10} , R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

45 bedeuten.

Als Alkylgruppen R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} , R^{19} , R^{23} , R^{24} , R^{26a} , R^{26b} und R^{28} sind gerad- oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} , R^{19} , R^{23} , R^{24} , R^{26a} , R^{26b} und R^{28} können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1 - C_4 -Alkoxygruppen, C_6 - C_{12} -Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylrest R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{24} , R^{26a} , R^{26b} und R^{28} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1 - C_{20} -Alkyl, C_1 - C_{20} -Acyl, C_1 - C_{20} -Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{24} , R^{26a} , R^{26b} und R^{28} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1 - C_{20} -Alkyl, C_1 - C_{20} -Acyl, C_1 - C_{20} -Acyloxy-Gruppen.

Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C_1 - C_{20} -Alkyl, C_4 - C_7 -Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, C_1 - C_{20} -Acyl sowie Aroyl zu nennen.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylthern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispiels-

weise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Die Acylgruppen PG^a bzw. PG^z in R⁹, R¹², R^{26a} und R^{26b} können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.

Die für V, W und X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxycyclusgruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

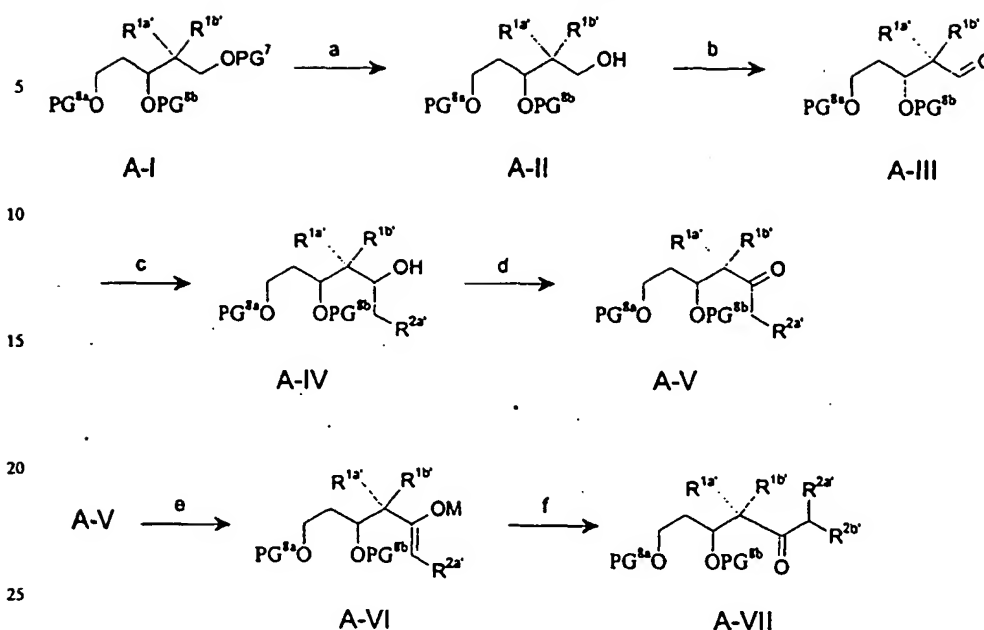
Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(F))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(F))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(F),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(F),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

Darstellung der Teilfragmente A

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich ausgehend von den in WO 99/07692 beschriebenen Vorstufen wie beispielsweise A-1 herstellen. Dies wird beispielhaft in Schema 1 weiter ausgeführt.

Schema 1

Schritt a (A-I \Rightarrow A-II)

Die durch PG⁷ in A-I geschützte Hydroxylgruppe wird freigesetzt. Als Schutzgruppe PG⁷ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z. B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Als Schutzgruppen PG^{8a} und PG^{8b} kommen die bereits für PG⁷ genannten Gruppen sowie gemeinsam eine -CR^{28a}R^{28b}-Gruppe, worin R^{28a} und R^{28b} gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl bedeuten, in Frage.

Bevorzugt sind solche -CR^{28a}R^{28b}-Schutzgruppen, worin R^{28a} und R^{28b} C₁-C₈-Alkyl oder R^{28a} Wasserstoff und R^{28b} Aryl bedeuten.

Besonders bevorzugt ist eine -C(CH₃)₂-Gruppe.

Die Schutzgruppe PG⁷ wird nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silyl-ether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt b (A-II \Rightarrow A-III)

Die Oxidation des primären Alkohols in A-II zum Aldehyd A-III erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methylmorpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt c (A-III \Rightarrow A-IV)

Die Umsetzung der Aldehyde A-III zu Alkoholen der Formel A-IV erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der theoretischen Formel M-CH₂R^{2a'}, worin M für Indium, ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^{2a'} die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

DE 199 21 086 A 1

Schritt d (A-IV \Rightarrow A-V)

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-IV zum Keton A-V erfolgt nach den, unter Schritt b) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammonium-per Ruthenat.

Schritt e (A-V \Rightarrow A-VI)

Zur optionalen Einführung eines Restes $R^{2b'}$, der außer Wasserstoff die bereits genannten Bedeutungen besitzen kann, wird das Keton der allgemeinen Formel A-V unter Verwendung starker Basen wie vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid in das Enolat mit M in der Bedeutung des Gegenkations überführt.

Schritt f (A-VI \Rightarrow A-VII)

Das Enolat der Formel A-VI wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $X-R^{2b'}$, worin X ein Halogen oder eine sonstige Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Alkyl- oder Arylsulfonat repräsentiert, umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Darstellung der Teilfragmente B

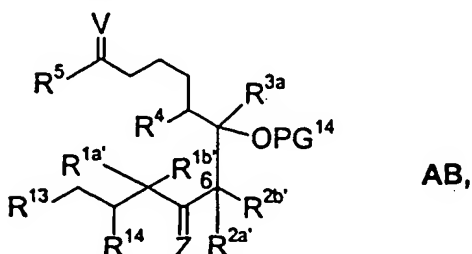
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel B lassen sich wie in WO 99/07692 beschrieben herstellen.

Darstellung der Teilfragmente C

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 und WO 99/07692 beschrieben herstellen.

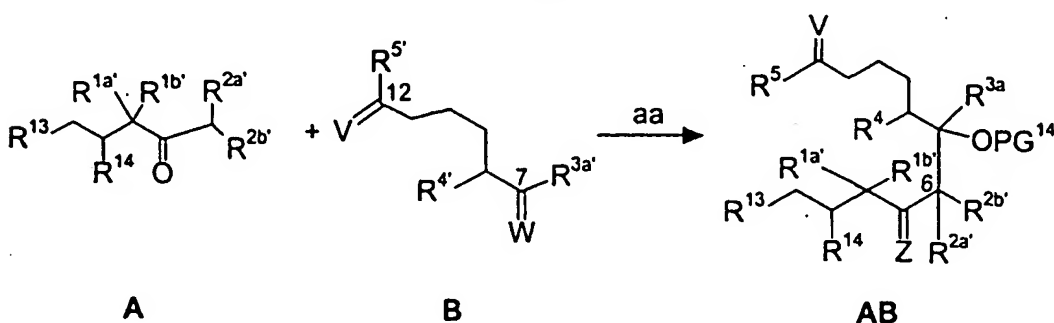
Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I erfolgt ebenfalls analog wie in WO 99/07692 für zahlreiche Epothilon-Derivate beschrieben ist, mit der Abweichung, daß in den bekannten Derivaten in 6-Position kein ungesättigter Rest steht. WO 99/07692 belegt schon die allgemeine Anwendbarkeit des nachfolgend für die erfindungsgemäßen Verbindungen beschriebenen Synthesprinzips. Außerdem gehen aus WO 99/07692 zahlreiche Synthesebausteine der allgemeinen Formeln A, B und C hervor, mit denen, gegebenenfalls in modifizierter Form im Falle der erfindungsgemäßen Substitution am Kohlenstoffatom 6, sich weitere der hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten lassen. Synthesebausteine der allgemeinen Formel C, in denen als R^8 ein Halogenatom, insbesondere ein Fluoratom, vorhanden ist, sind Gegenstand der DE 199 07 480.1.

Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a} , R^4 , R^5 , R^{13} , R^{14} , V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren erhalten.

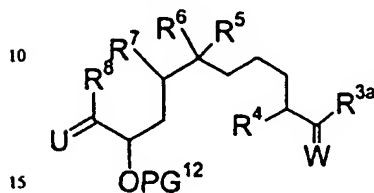
Schema 2



Schritt aa ($A + B \Rightarrow AB$)

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

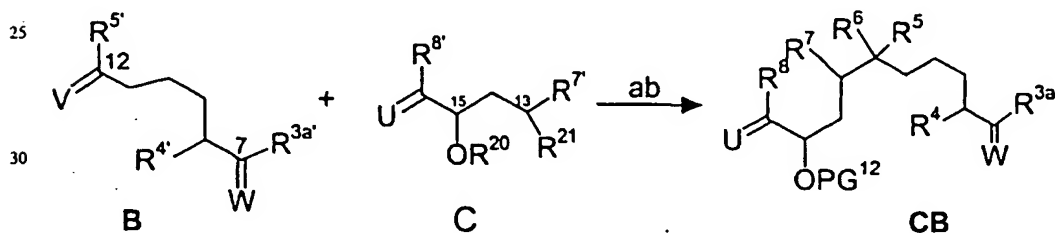
Teilfragmente der allgemeinen Formel BC



BC,

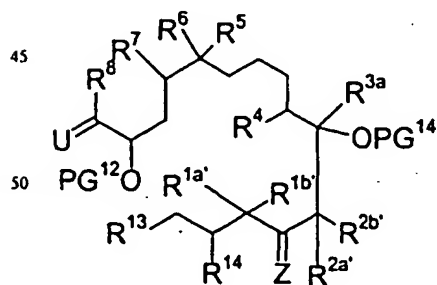
worin R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, U und W die bereits genannten Bedeutungen haben und PG¹² ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 3

Schritt ab ($B + C \Rightarrow BC$)

Die Verbindung C, in der R²¹ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.-butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung B, worin V die Bedeutung von Sauerstoff und W die Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR¹⁹, einer C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁸ hat, umsetzt.

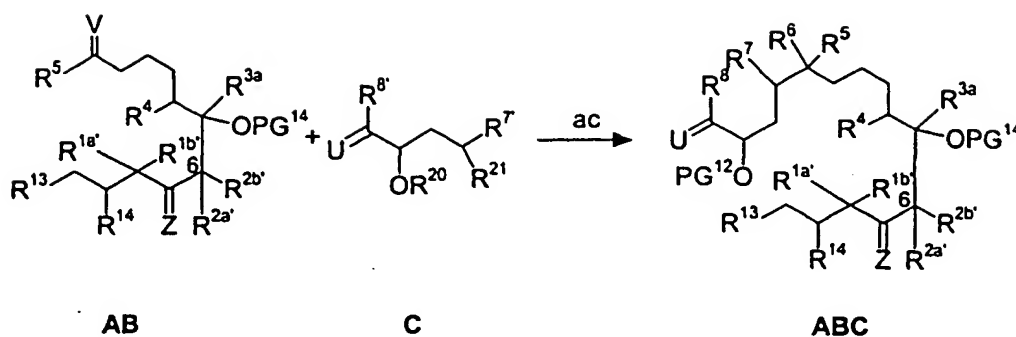
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC ($AB + C$)



ABC,

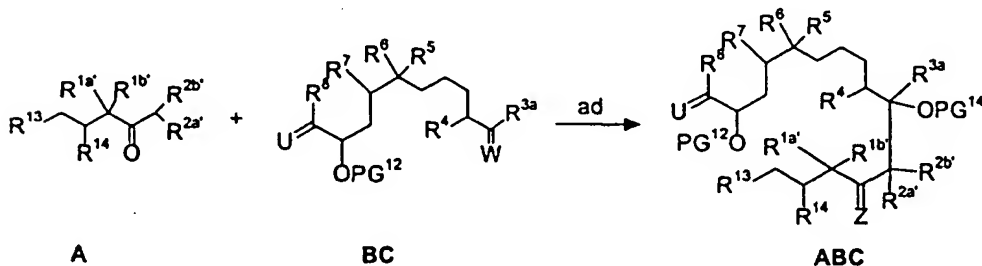
worin R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹³, R¹⁴, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 4 und Schema 5 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 4

Schritt ac ($AB + C \Rightarrow ABC$)

Die Verbindung C, in der R^{21} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

Schema 5

Schritt ad ($A + BC \Rightarrow ABC$)

Die Verbindung BC, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Schritt ac ($ABC \Rightarrow D$)

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Carbonsäure CO_2H und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatoms besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z. B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

Schritt af ($ABC \Rightarrow D$)

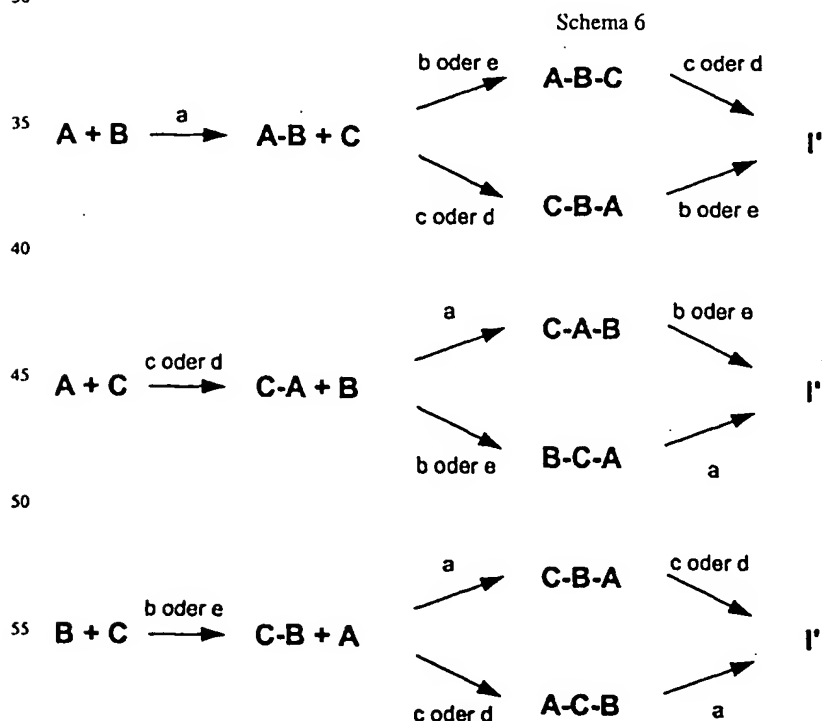
Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OH und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2-Hal oder $CH_2OSO_2-Alkyl$ oder CH_2OSO_2-Aryl oder $CH_2OSO_2-Aralkyl$ und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylhexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, cyclisieren.

Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Verknüpfungsmöglichkeiten	Verknüpfungsmethoden a bis e	Voraussetzungen
$A + B \Rightarrow A-B$	a: Aldol (siehe Schema 2)	$Z = W = \text{Sauerstoff}$
$B + C \Rightarrow B-C$	b: Wittig (analog Schema 3) e: McMurry	$U = \text{Sauerstoff und } R^{21} = \text{Wittigsalz, Phosphinoxid oder Phosphonat}$ $U = V = \text{Sauerstoff}$
$A + C \Rightarrow A-C$	c: Veresterung (z.B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 4-Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z.B. nach Mitsunobu)	$R^{13} = \text{CO}_2R^{13b} \text{ oder } \text{COHal} \text{ und } R^{20} = \text{Wasserstoff}$ $R^{13} = \text{CH}_2\text{OH} \text{ und } R^{20} = \text{Wasserstoff oder } \text{SO}_2\text{-Alkyl oder } \text{SO}_2\text{-Aryl oder } \text{SO}_2\text{-Aralkyl}$

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 6 angegeben, verknüpfen:



Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, BC, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Die Erfindung betrifft weiterhin alle Prodrugformulierungen dieser Verbindungen, d. h. alle Verbindungen, die in vivo eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen Formel I freisetzen.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mi-

krotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis, der multiplen Sklerose oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z. B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Anthracycline wie z. B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z. B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z. B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z. B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z. B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z. B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolid und seine Analoga,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z. B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z. B. Lometrexol, Gemcitabin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z. B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z. B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z. B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z. B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofofin, 8-Cl-cAMP,
- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z. B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z. B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z. B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z. B. PGI $_2$, PGE $_1$, 6-Oxo-PGE $_1$ sowie deren stabiler Derivate (z. B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorstadium fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wässrigen oder nicht wässrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosisseinheit enthält etwa 0,1–100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1–1000 mg pro Tag.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Herstellung von (4S,4R,5S,6S,10E(Z),13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan; Variante I:

Beispiel 1a

(3R,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-8-(trimethylsilyl)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 6,33 g (34 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man portionsweise unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit der Lösung von insgesamt 50 mmol 5-Trimethylsilylpent-4-in-1-yl-magnesiumbromid in Tetrahydrofuran, läßt auf 60°C erwärmen und rührt 1,5 Stunden. Man gießt auf Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und ge-

DE 199 21 086 A 1

sättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,22 g (19 mmol, 56%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S-Epimeren der Titelverbindung sowie 1,35 g (4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxyprop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,14 (9H), 0,73+0,88 (3H), 0,91 (3H), 1,28-1,93 (12H), 2,21-2,33 (2H), 3,40-3,72 (2H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

Beispiel 1 b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-8-(trimethylsilyl)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 6,22 g (19 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindungen in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 20 Kugeln), 4,01 g N-Methylmorpholino-N-oxid, 335 mg Tetrapropylammoniumperchlorat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon.

Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,17 g (15,9 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,15 (9H), 1,07 (3H), 1,13 (3H), 1,28-1,36 (1H), 1,33 (3H), 1,41 (3H), 1,53-1,81 (3H), 2,22 (2H), 2,62 (2H), 3,85 (1H), 3,97 (1H), 4,06 (1H) ppm.

Beispiel 1c

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

Die Lösung von 1,33 ml Diisopropylamin in 35 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 4,28 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 2,87 g (8,84 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 35 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man langsam mit der Lösung von 3,93 g (10,3 mmol) (2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptanal, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 35 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 1 Stunde in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben Ausgangsmaterial 2,40 g (3,39 mmol, 38%) der Titelverbindung A sowie 1,52 g (2,15 mmol, 24%) des Diastereomeren B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,16 (9H), 0,83 (3H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,04 (9H), 1,10-1,77 (10H), 1,28 (3H), 1,31 (3H), 1,37 (3H), 1,83-2,03 (2H), 2,19-2,38 (2H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,78-3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,23 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,13 (9H), 0,86+0,92 (3H), 0,95-1,77 (16H), 1,03 (9H), 1,21+1,25 (3H), 1,32 (3H), 1,40 (3H), 1,88-2,09 (2H), 2,26 (1H), 2,39 (1H), 3,29-3,54 (2H), 3,77-3,90 (2H), 3,96 (1H), 4,18 (1H), 7,31-7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

Beispiel 1d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsilyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 2,35 g (3,32 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung A in 55 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 3,04 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 0,67 g p-Toluolsulfonsäure und rührt 48 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,29 g (2,89 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (9H), 0,88-2,15 (28H), 1,03 (9H), 1,41 (3H), 1,59 (3H), 2,21-2,48 (1H), 3,31-4,53 (9H), 7,30-7,45 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Beispiel 1e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 2,48 g (3,13 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 12,5 ml einer 1 molaren Lösung von Tetraäthylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 4 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,41 g (2,93 mmol, 94%) der Titel-

verbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1f

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3,10-dioxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 5

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 1,27 g (2,63 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,14 g (2,38 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95–2,48 (29H), 0,98+1,01 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 3,29–3,47 (2H), 3,64–4,04 (4H), 4,20+4,32 (1H), 4,39+4,50 (1H) ppm. 10

Beispiel 1g

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-([Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 15

Die Suspension von 2,87 g (3,57 mmol) (5E,3S)-[3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 11 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,72 ml einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und läßt auf 23°C erwärmen. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 1,14 g (2,38 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung in 11 ml Tetrahydrofuran, läßt 2 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 20% Ausgangsmaterial 860 mg (0,98 mmol, 41%) der Titelverbindung erhalten. 20

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82–2,41 (41H), 1,05 (9H), 2,00 (3H), 3,23–3,45 (2H), 3,60–4,02 (3H), 4,08–4,51 (3H), 4,92–5,24 (1H), 6,16–6,76 (1H), 6,92–7,08 (2H), 7,21–7,43 (6H), 7,49–7,72 (5H), 8,55 (1H) ppm. 25

Beispiel 1h

Variante I (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 30

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 482 mg (550 µmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 256 mg (401 µmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88–2,48 (35H), 1,42 (3H), 1,64+1,72 (3H), 2,08 (3H), 3,29–3,47 (2H), 3,64–4,04 (4H), 4,12–4,35 (2H), 4,41+4,51 (1H), 5,20 (1H), 6,59 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Herstellung von (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan; Variante II: 40

Beispiel 1i

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-([Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy)-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und 45

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-([Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy)-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,85 g (8,78 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung mit 3,62 g (6,71 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-([diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy)-1-oxo-11-(2-pyridyl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 1,28 g (1,48 mmol, 22%) der Titelverbindung A sowie 1,73 g (2,00 mmol, 30%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl. 50

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,13 (9H), 0,86–2,52 (36H), 1,08 (9H), 1,42+1,58 (3H), 2,01 (3H), 3,32–4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,23 (1H), 6,97–7,09 (2H), 7,21–7,45 (6H), 7,57 (1H), 7,61–7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm. 55

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,12 (9H), 0,77–2,53 (36H), 1,08 (9H), 1,38+1,62 (3H), 2,00 (3H), 3,23–4,86 (9H), 5,02 (1H), 6,23 (1H), 6,96–7,09 (2H), 7,19–7,47 (6H), 7,53–7,76 (5H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 1j

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-([Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 60

In Analogie zu Beispiel 1d setzt man 1,16 g (1,34 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,12 g (1,18 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 65

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,13 (9H), 0,86–2,52 (39H), 1,08 (9H), 2,01 (3H), 3,32–4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,22 (1H),

6,96–7,09 (2H), 7,21–7,44 (6H), 7,56 (1H), 7,61–7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

(4S,4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E)-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

5

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 1,12 g (1,18 mmol) der nach Beispiel 1j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 654 mg (1,03 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem unter Beispiel 1h, Variante I beschrieben.

10

Beispiel 1k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrahydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

15

Die Lösung von 654 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 27 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 588 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 3 Stunden bei 23°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 484 mg (942 µmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90+0,92 (3H), 1,07 (3H), 1,11–2,16 (14H), 1,29 (3H), 1,63+1,42 (3H), 2,00+2,02 (3H), 2,20–2,60 (4H), 2,98 (1H), 3,48–3,67 (2H), 3,78–3,93 (2H), 4,06–4,23 (3H), 5,16+5,24 (1H), 6,52+6,57 (1H), 7,11 (1H), 7,30 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

20

Beispiel 1l

25

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 673 mg (1,31 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 37 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –78°C, versetzt mit 2,14 ml 2,6-Lutidin, 2,41 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyltrimethylsilylester, läßt innerhalb von 2 Stunden auf 0°C erwärmen und rührt noch 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan.

Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,11 g (1,29 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = –0,01–0,12 (24H), 0,82–2,33 (55H), 1,08 (3H), 1,22 (3H), 1,60+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,22 (1H), 3,51–3,73 (2H), 3,81 (1H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 5,18 (1H), 6,47 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,59 (1H) ppm.

35

Beispiel 1m

40

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 1,10 mg (1,13 mmol) der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 14 ml Dichlormethan und 14 ml Methanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 312 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 2 Stunden. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 814 mg (950 µmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01–0,13 (18H), 0,83–2,33 (47H), 1,12 (3H), 1,23 (3H), 1,61+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,28 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,02–4,18 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

50

Beispiel 1n

55

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal

Die Lösung von 0,129 ml Oxalylchlorid in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –70°C, versetzt mit 209 µl Dimethylsulfoxid, der Lösung von 814 mg (950 µmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 646 µl Triethylamin, läßt 1 Stunde bei –30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

60

65

Beispiel 1o

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dime-

DE 199 21 086 A 1

thyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

Die Lösung von 852 mg (max. 950 µmol) der nach Beispiel 1n dargestellten Verbindung in 23 ml Aceton kühlt man auf -30°C, versetzt mit 1,19 ml einer standardisierten, 8 N Chromschwefelsäurelösung und rührt 1 Stunde. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 298 mg (342 µmol, 36% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung A sowie 234 mg (269 µmol, 28% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,02-0,15 (18H), 0,81-0,99 (30H), 1,05-2,3 (15H), 1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,71 (3H), 1,92 (3H), 2,38 (1H), 2,51 (1H), 3,27 (1H), 3,80 (1H), 4,17 (1H), 4,43 (1H), 5,23 (1H), 6,67 (1H), 7,18 (1H), 7,36 (1H), 7,72 (1H), 8,62 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,01-0,19 (18H), 0,80-0,96 (30H), 1,00-2,45 (16H), 1,13 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 1,94 (3H), 2,54 (1H), 3,28 (1H), 3,88 (1H), 4,13 (1H), 4,40 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 7,18 (1H), 7,38 (1H), 7,71 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Beispiel 1p

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 298 mg (342 µmol) der nach Beispiel 1o dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 294 mg (max. 342 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 1q

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 294 mg (max. 342 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 2,6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 30 ml Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 284 µl Triethylamin, 268 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man tropft diese Lösung innerhalb von 4,5 Stunden zu der Lösung von 434 mg 4-Dimethylaminopyridin in 132 ml Toluol und rührt 0,5 Stunden bei 23°C nach. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 136 mg (184 µmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), 0,13 (9H), 0,80-2,32 (12H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 0,99 (3H), 1,15 (3H), 1,24 (3H), 1,68 (3H), 2,13 (3H), 2,47 (1H), 2,59-2,89 (3H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,06 (1H), 5,00 (1H), 5,18 (1H), 6,57 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1

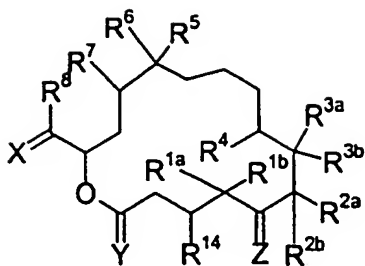
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 20 mg (27 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 0,57 ml HF-Pyridin-Komplex und rührt bei 23°C 24 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,1 mg (17,9 µmol, 66%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie mg Monosilylether.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,09 (6H), 1,19-2,12 (11H), 1,38 (3H), 6,9 (3H), 2,06 (3H), 2,21-2,41 (3H), 2,50 (1H), 2,63 (1H), 2,68 (1H), 3,53 (1H), 3,70 (1H), 4,42 (1H), 4,59 (1H), 5,12 (1H), 5,22 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin

R^{1a} , R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$ -Gruppe mit $m = 1, 2, 3, 4$ oder 5 , eine $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$ -Gruppe,

R^{2a} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, $-(CH_2)_p-C \equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C \equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$

R^{2b} $-(CH_2)_{rb}-C \equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C \equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,

ra, rb gleich oder verschieden sind und 0 bis 4 ,

pa, pb gleich oder verschieden sind und 0 bis 3 ,

R^{3a} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a} , Hal,

R^{3b} OPG^{14} ,

R^4 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, Hal, OR^{25} , CN,

R^{25} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^5 ,

R^{26a} , R^{26b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, C_1 - C_{10} -Acyl, oder, falls pa bzw. $pb > 0$ sind, eine Gruppe OR^{27} ,

R^{27} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^6 ,

R^5 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, $(CH_2)_s-A$

wobei s für $1, 2, 3$ oder 4 ,

A für OR^{22} oder Hal,

R^{22} für Wasserstoff oder PG^4 stehen,

R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 Wasserstoff, Halogen, CN, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2 - C_{10} -Alkyl- α, ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3 ,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12} ,

wobei

R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^2 ist,

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{2a} für ein Wasserstoffatom steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe stehen oder gemeinsam eine Trimethylengruppe bilden.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 ein Halogenatom oder eine Nitrilgruppe ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 ein Fluoratom ist.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-

8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra-

methyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-

yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-

(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	5
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	10
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	15
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	20
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	
7. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.	25
8. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.	
	30
	35
	40
	45
	50
	55
	60
	65

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.